

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Juli 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/057014 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B01L 3/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/14598

(22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Dezember 2001 (12.12.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 62 246.1 14. Dezember 2000 (14.12.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): ADVALYTIX AG [DE/DE]; Eugen-Sänger-Strasse,  
Gebäude 53.0, 85649 Brunnthal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WIXFORTH, Achim  
[DE/DE]; Blütenburgstrasse 43, 80636 München (DE).  
GAUER, Christoph [DE/DE]; Wiener Platz 8, 81667  
München (DE). SCRIBA, Jürgen [DE/DE]; Rumford-  
strasse 23, 80469 München (DE).

(74) Anwälte: GOSSEL, Hans, Karl usw.; Lorenz Seidler  
Gossel, Widenmayerstrasse 23, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR MANIPULATING SMALL QUANTITIES OF LIQUID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR MANIPULATION KLEINER FLÜSSIGKEITSMENGEN

(57) Abstract: The invention relates to a device for manipulating small quantities of liquid on the surface of a solid body, said surface having at least one defined reservoir zone with different wetting properties from the surrounding area, the material of said zone being chosen in such a way that the liquid to be manipulated is preferably contained in the reservoir zone. Said reservoir zone has at least one narrowing which cannot be breached by the liquid as a result of its surface tension under normal conditions. The device is provided with at least one unit for generating an external force, substantially acting in the direction of the narrowing(s). The invention also relates to a corresponding method for manipulating small quantities of liquid on the surface of a solid body and to a method for producing a defined quantity of liquid using said inventive method.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen auf einer Festkörperoberfläche mit mindestens einem definierten Aufenthaltsbereich mit anderen Benetzungseigenschaften als die Umgebung, dessen Material derart ausgewählt ist, dass sich die zu manipulierende Flüssigkeit bevorzugt in dem Aufenthaltsbereich aufhält, wobei der Aufenthaltsbereich mindestens eine Engstelle aufweist, die von der Flüssigkeit aufgrund ihrer Oberflächenspannung im Normalzustand nicht überwunden werden kann, und wobei mindestens eine Einrichtung zur Erzeugung einer äusseren Kraft im wesentlichen in Richtung der mindestens einen Engstelle vorgesehen ist. Weiterhin betrifft die Erfindung ein entsprechendes Verfahren zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen auf Festkörperoberflächen und ein Verfahren zur Erzeugung einer definierten Flüssigkeitsmenge unter Einsatz des erfindungsgemässen Verfahrens.

BEST AVAILABLE COPY

## Verfahren und Vorrichtung zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen auf einer Festkörperoberfläche und ein Verfahren zur Erzeugung mindestens einer definierten Flüssigkeitsmenge auf einer Festkörperoberfläche.

In der Mikroanalytik und -synthese kleiner Flüssigkeitsmengen ist es notwendig, kleine Flüssigkeitsmengen zu definieren und ihr Volumen möglichst genau zu bestimmen. Der Begriff Flüssigkeit umfasst im vorliegenden Text u. a. reine Flüssigkeiten, Mischungen, Dispersionen und Suspensionen, sowie Flüssigkeiten, in denen sich feste Teilchen, z. B. biologisches Material, befinden.

So ist es bei der in jüngster Zeit im Blickpunkt stehenden „Lab-on-a-chip“-Technologie z. B. wünschenswert, eine definierte Flüssigkeitsmenge zu einem definierten Analyse- oder Synthesepunkt auf dem Chip zu bewegen. An diesem Punkt soll dann z. B. eine chemische oder physikalische Analyse oder Synthese vorgenommen werden, bei der es in der Regel wünschenswert ist, wenn die Volumina bzw. die Mengen der entsprechenden Flüssigkeiten genau bekannt sind.

Solche Verfahren werden u. a. für anorganische Reagenzien oder organisches Material, wie Zellen, Moleküle, Makromoleküle oder genetischen Materialien eingesetzt, wie es z. B. von O. Müller, Laborwelt 1/2000, Seiten 36 bis 38 beschrieben ist. Der Transport kleiner Flüssigkeitsmengen in der Analyse und Synthese wird bei bekannten Verfahren in mikrostrukturierten Kanälen vorgenommen (Anne Y. Fu et al, Nature Biotechnology 17, Seite 1109 ff. (1999)). Dort ist die Bewegung kleiner Flüssigkeitsmengen in Mikrokanälen einiger Mikrometer Tiefe bzw. Breite mit elektroosmotischen Verfahren beschrieben. Eine andere bereits bekannte Technologie ist der Transport kleiner Flüssigkeitsmengen mit mikromechanischen oder elektrostatischen Pumpen in mikrostrukturierten Kanälen, wie sie in „Microsystem Technology in Chemistry and Life Sciences“, herausgegeben von A. Manz und H. Becker (Springer Verlag, 1999), auf den Seiten 29 bis 34 beschrieben sind. Elektrokinetische Verfahren sind von M. Köhler et al. (Physikalische Blätter 56, Nr. 11, S. 57-61) beschrieben worden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine verbesserte Vorrichtung und ein verbessertes Verfahren anzugeben, mit deren Hilfe eine gezielte Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen möglich ist.

Diese Aufgabe wird mit einer Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. mit einem Verfahren mit den Merkmalen entweder des Anspruchs 26 oder 27 gelöst.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist mindestens einen definierten Aufenthaltsbereich auf einer Festkörperoberfläche auf, auf dem sich die mindestens eine zu manipulierende Flüssigkeit bevorzugt aufhält. Dazu hat der mindestens eine definierte Aufenthaltsbereich andere Benetzungseigenschaften als die ihn umgebende Festkörperoberfläche. Der definierte Aufenthaltsbereich für die Flüssigkeit kann z. B. in der Form von „Leiterbahnen“ auf der Festkörperoberfläche gegeben sein, die z. B. durch eine entsprechende Beschichtung entweder des definierten Aufenthaltsbereiches oder dessen Umgebung realisiert werden können. Besonders vorteilhaft ist dabei, dass trotz des eingegrenzten Aufenthaltsbereiches der Flüssigkeit,

die durch die Modulation der Benetzungseigenschaften erreicht wird, keinerlei Gräben, Ecken oder Kanten notwendig sind, an denen die Flüssigkeit in ihrer Bewegung beeinträchtigt werden könnte.

Die Modulation der Benetzungseigenschaften kann z.B. durch die Definition hydrophiler bzw. hydrophober Bereiche erreicht werden. Bei der Manipulation von wäßrigen Lösungen wird der bevorzugte Aufenthaltsbereich z. B. so gewählt, daß er hydrophiler ist als die umgebende Festkörperoberfläche. Dies kann entweder durch eine hydrophile Beschichtung des bevorzugten Aufenthaltsbereiches oder durch eine hydrophobe Umgebung erreicht werden. Eine hydrophobe Umgebung kann z. B. bei einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung durch eine silanierte Oberfläche realisiert werden.

Je nach Anwendung kann die den Aufenthaltsbereich umgebende Festkörperoberfläche auch hydrophil, lipophob oder lipophil im Vergleich zur Oberfläche des Aufenthaltsbereiches gewählt werden. Zur Manipulation von nicht-wäßrigen Lösungen kann es zum Beispiel vorteilhaft sein, wenn der bevorzugte Aufenthaltsbereich lipophil im Vergleich zur Umgebung ist.

Die Definition des bevorzugten Aufenthaltsbereichs kann auch durch eine Ätzung der Oberfläche erfolgen bzw. unterstützt werden, wobei die Äztiefe klein gegenüber der Breite der „Leiterbahn“ ist, z. B. ein Hundertstel der Breite. So lässt sich z.B. im Falle einer wässrigen Lösung der bevorzugte Aufenthaltsbereich dadurch definieren, dass die den bevorzugten Aufenthaltsbereich umgebende Oberfläche hydrophob beschichtet wird und im Bereich des Aufenthaltsbereichs selbst einige Nanometer bis einige Mikrometer in die Oberfläche geätzt wird. Auf diese Weise ist der Kontrast bezüglich des Benetzungswinkels erhöht. Dennoch ist die Oberfläche makroskopisch im Wesentlichen planar. Eine derartig flache Ätzung ist fertigungstechnisch sehr einfach und definiert herstellbar, ohne daß die bekannten Probleme einer tiefen Ätzung eines schmalen Kanals auftreten.

Die Benetzungseigenschaften können weiterhin durch Mikrostrukturierung moduliert werden, wie es beim so genannten Lotuseffekt der Fall ist, der auf der unterschiedlichen Rauigkeit der Oberfläche beruht. Diese kann z. B. durch Mikrostrukturierung der entsprechenden Oberflächenbereiche erhalten werden, z. B. durch chemische Behandlung oder Ionenbestrahlung.

Der so definierte mindestens eine bevorzugte Aufenthaltsbereich für die mindestens eine zu manipulierende Flüssigkeitsmenge auf der Festkörperoberfläche weist erfindungsgemäß weiterhin zumindest eine Engstelle auf, deren Breite geringer ist als die Breite der benachbarten Teile des bevorzugten Aufenthaltsbereiches. Dabei wird die Breite so gewählt, dass die Flüssigkeitsmenge ohne die Einwirkung einer äußeren Kraft die Engstelle aufgrund ihrer Oberflächenspannung nicht überwinden kann.

Die zu manipulierende Flüssigkeitsmenge befindet sich auf dem bevorzugten Aufenthaltsbereich der Festkörperoberfläche z.B. in Form eines Tröpfchens. Dabei gilt, dass für einen benetzten Bereich auf der Oberfläche eines Festkörpers die Oberfläche des Flüssigkeitströpfchens im Gleichgewicht überall dieselbe Krümmung aufweist, da eine unterschiedliche Krümmung in unterschiedlichen Teilen der Flüssigkeitströpfchenoberfläche bei gegebener Oberflächenspannung einen unterschiedlichen Innendruck hervorrufen würde. Lokal unterschiedlicher Innendruck in einem Tröpfchen führt aber zu einem Fluß von Flüssigkeit aus Bereichen hohen Drucks in Bereiche niedrigen Drucks. Dies geschieht wiederum so lange, bis Druckausgleich herrscht, d. h. überall dieselbe Krümmung der Oberfläche vorliegt. Für die Grenzlinie zwischen flüssiger und fester Materie, also zwischen dem Flüssigkeitströpfchen und der Festkörperoberfläche, tritt anstelle der Krümmung bei dieser Betrachtung der Benetzungswinkel, der im Gleichgewicht und in isotroper Umgebung nur von den beiden Materialien der Festkörperoberfläche bzw. der Flüssigkeit abhängt.

Bei lateral räumlich eingeschränkter Benetzung, die durch die Definition der bevorzugten Aufenthaltsbereiche gegeben ist, wird die Krümmung der Flüssigkeitsoberfläche durch die Breite des bevorzugten Aufenthaltsbereiches, also der „Leiter-

bahn“, und das Volumen der Flüssigkeitsmenge auf diesem Aufenthaltsbereich bestimmt. Ändert sich die Breite der „Leiterbahn“ abrupt, so ist die Forderung nach einer konstanten Krümmung über den Übergang zwischen den beiden Breiten nicht zu erfüllen, da sich auch die Höhe des Tröpfchens, also die „Füllhöhe“ hier stark ändern würde. Schmale „Leiterbahnen“ lassen sich also nicht ohne weiteres von weiten „Leiterbahnen“ aus füllen, solange keine äußere Kraft einwirkt.

Die Breite der durch die bevorzugten Aufenthaltsbereiche definierten „Leiterbahnen“ ist zum Transport von Flüssigkeitsvolumina im Bereich von Pikolitern in der Größenordnung von einigen Mikrometern. Für Flüssigkeitsmengen in der Größenordnung von Nanolitern sind Breiten von 10 bis zu einigen 100 Mikrometern möglich.

Wirkt nun eine äußere Kraft auf eine kleine Flüssigkeitsmenge mit einer Komponente in Richtung der Engstelle ein, so wird diese aus dem Gleichgewicht gebracht und kann die Engstelle überwinden. Dabei wird die Stärke der Kraft so gewählt, daß die kleine Flüssigkeitsmenge zwar die Engstelle überwinden kann, aber sich dennoch nicht außerhalb des bevorzugten Aufenthaltsbereichs bewegt. Als Störung des Gleichgewichts kann z.B. eine lokale Temperaturänderung oder auch bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Impulsübertrag durch eine Oberflächenwelle dienen.

Die Breite der Engstelle bestimmt wesentlich die Stärke der äußeren Kraft, die notwendig ist, um die Engstelle zu überwinden. Je schmaler die Engstelle ist, desto höher muss die Krafteinwirkung sein, damit eine Flüssigkeitsmenge die Engstelle passiert. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, wenn die Breite der Engstellen weniger als die Hälfte der Breite der benachbarten „Leiterbahnen“ ist. So ist in der Regel sichergestellt, dass die Oberflächenspannung verhindert, dass die Engstelle auch ohne die Einwirkung einer äußeren Kraft überwunden wird.

Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung bzw. dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es also möglich, eine kleine Flüssigkeitsmenge zu einem definierten Zeitpunkt,

nämlich jenem Zeitpunkt an dem eine äußere Kraft auf die Flüssigkeitsmenge wirkt, über eine sonst für die Flüssigkeitsmenge unüberwindliche Barriere zu treiben. Auf diese Weise ist eine genaue Lokalisierung der Flüssigkeitsmenge möglich, da der bevorzugte Aufenthaltsbereich für die Flüssigkeitsmenge hinter der entsprechenden Engstelle erst zu einem ganz definiertem Zeitpunkt mit Flüssigkeit gefüllt wird.

Der bevorzugte Aufenthaltsbereich, der auf der Festkörperoberfläche definiert ist, kann sich in beliebiger Form aus Engstellen und Bereichen größerer Breite, also „Leiterbahnen“ für die Flüssigkeit, zusammensetzen. Dabei kann z. B. ein Netzwerk oder Schachbrett aus definierten Flächen und angrenzenden Engstellen gebildet werden. Mit einem solchen Netzwerk können kleine definierte Flüssigkeitsmengen unter Einwirkung einer äußeren Kraft von einem Teilbereich definierter Fläche über die dazwischen liegende Engstelle in einen zweiten Teilbereich definierter Fläche getrieben werden. Insofern kann z. B. ein Netzwerk aus Teilbereichen definierter Flächen über dazwischen liegende Engstellen selektiv befüllt werden. Kleine Flüssigkeitsmengen lassen sich also auf diese Weise innerhalb eines Netzwerks gezielt positionieren.

Die Teilbereiche des Netzwerks zwischen den Engstellen können verschiedene Formen haben. Besonders vorteilhaft ist jedoch eine runde Form. Auf diese Weise sind die Oberflächenbenetzungseigenschaften am Rand der Fläche des bevorzugten Aufenthaltsbereiches sehr genau definiert und die Flüssigkeitsmenge berührt bei entsprechendem „Füllgrad“ den Rand des Teilbereiches mit definierter Fläche entlang dessen gesamten Umfangs.

Die einzelnen Teilbereiche definierter Fläche können weiterhin z. B. eine funktionalisierte Oberfläche aufweisen, so dass bestimmte Reaktionen stattfinden können. Andere Teilbereiche definierter Fläche können zur Durchführung von chemischen oder physikalischen Analysen eingesetzt werden, z. B. durch Anlegen eines lokalen elektrischen oder magnetischen Feldes, einer Erwärmung oder z. B. einer lokalen mechanischen Kraft. Ebenso kann durch eine lokale Detektion eine Fluoreszenz-

analyse einer Flüssigkeitsmenge auf einem bestimmten Teilbereich definierter Fläche vorgenommen werden. In anderen Bereichen kann eine Synthese aus verschiedenartigen Materialien vorgenommen werden, die in oder als Flüssigkeitsmengen auf einen Aufenthaltsbereich definierter Fläche gebracht wurden.

Die Herstellung von Bereichen unterschiedlicher Benetzungseigenschaften oder mit unterschiedlich funktionalisierten Oberflächen ist mit Hilfe bereits bekannter lithographischer Verfahren und Beschichtungstechnologien einfach und kostengünstig.

Die Oberflächenspannung ist von thermodynamischen Parametern wie z. B. Druck und/oder Temperatur abhängig. Insofern wird das Flüssigkeitsvolumen, das z.B. auf einem geometrisch definierten „Normvolumen„ gespeichert werden kann, auch von den thermodynamischen Parametern bestimmt. Die thermodynamischen Parameter bieten somit eine Möglichkeit, das Flüssigkeitsvolumen auf mindestens einem Teil des bevorzugten Aufenthaltsbereichs zusätzlich zu den geometrischen Abmessungen in einem gewissen Bereich zu variieren.

Zur Erzeugung der Kraft, die die Flüssigkeitsmenge durch die Engstelle treibt, können verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Ein besonders einfaches Verfahren ist die Erhöhung der Temperatur, z. B. mit einer Heizeinrichtung auf der Festkörperoberfläche. Diese Heizeinrichtung kann entweder lokal an einem Aufenthaltsbereich definierter Fläche wirken oder die gesamte Festkörperoberfläche heizen. Bei einer einfachen Ausgestaltung ist eine Widerstandsheizung auf der Festkörperoberfläche vorgesehen. Dadurch vergrößert sich in der Regel das Flüssigkeitsvolumen und seine Oberflächenspannung sinkt. Es entsteht also eine Kraft, die die Flüssigkeit über die Engstelle treiben kann.

Bei einer anderen Ausführungsform kommt eine mikromechanische oder eine piezoelektrisch angetriebene Pumpe zum Einsatz. Schließlich kann eine Elektrode auf der Festkörperoberfläche eingesetzt werden, um Flüssigkeiten mit geladenen Teilchen durch elektrostatische Kräfte zu bewegen.



Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Vorrichtung mindestens eine Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung auf. Diese Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung generiert Oberflächenwellen, die einen Impuls auf die zu manipulierenden Flüssigkeitsmengen im bevorzugten Aufenthaltsbereich übertragen. Der Impulsübertrag wird entweder durch die mechanische Deformation der Festkörperoberfläche oder durch die Kraftwirkung der sie begleitenden elektrischen Felder auf geladene oder polarisierbare Materie erzielt.

Besondere Vorteile des Impulsübertrags mittels Oberflächenwellen zur Manipulation kleiner Materiemengen sind:

- 1) Die Stärke der Kraftwirkung auf die kleine Flüssigkeitsmenge lässt sich in einem weiten Bereich über die Amplitude der Oberflächenwelle einstellen.
- 2) Es lassen sich verschiedene zeitliche Verläufe der Kraft, wie z.B. Pulse verschiedener Länge, elektronisch definieren.
- 3) Die Beschallung der Festkörperoberfläche mit der Oberflächenwelle bewirkt eine automatische Reinigung der überstrichenen Bereiche.
- 4) Eine Ansteuerung über eine entsprechende Software ist einfach möglich.

Oberflächenwellen lassen sich auf piezoelektrischen Substraten oder Substraten mit piezoelektrischen Bereichen, z. B. piezoelektrischen Beschichtungen, erzeugen. Dabei ist es ausreichend, wenn das Substrat bzw. die entsprechende Beschichtung nur in dem Bereich vorliegt, in dem sich die Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung befindet. Die Oberflächenschallwelle breitet sich auch außerhalb des piezoelektrischen Bereiches aus.

Zur Erzeugung der Oberflächenwelle wird vorteilhaft ein an sich bekannter Interdigitaltransducer eingesetzt. Ein solcher Interdigitaltransducer hat zwei Elektroden, die fingerartig ineinander greifen. Durch Anlegen eines hochfrequenten Wechselfeldes, z. B. in der Größenordnung von einigen 100 MHz, wird in einem piezoelektrischen Substrat bzw. in einem piezoelektrischen Bereich des Substrates eine Oberflächenwelle angeregt, deren Wellenlänge sich als Quotient aus der Oberflächenschallgeschwindigkeit und der Frequenz ergibt. Die Ausbreitungsrichtung ist

senkrecht zu den ineinander greifenden Fingerelektrodenstrukturen. Mit Hilfe eines solchen Interdigitaltransducers läßt sich auf sehr einfache Weise eine sehr definierte Oberflächenwelle erzeugen. Die Herstellung des Interdigitaltransducers ist mit bekannten lithographischen Verfahren und Beschichtungstechnologien kostengünstig und einfach. Interdigitaltransducer können zudem, z. B. durch Einstrahlung eines elektromagnetischen Wechselfeldes in eine mit dem Interdigitaltransducer verbundenen Antenneneinrichtung, drahtlos angesteuert werden.

Einige besondere Ausführungsformen von mittels Interdigitaltransducern erzeugten Oberflächenwellen zur Manipulation kleinster Flüssigkeitsmengen werden im folgenden beispielhaft an einem „Netzwerk“, wie es bereits oben beschrieben ist, erläutert. Hierbei ist ein Teil des bevorzugten Aufenthaltsbereiches mit einer definierten Fläche nur über Engstellen mit anderen Teilen des bevorzugten Aufenthaltsbereiches verbunden. Dieser Teilbereich definierter Fläche ist also nur über die Engstellen mit Flüssigkeit zu befüllen.

Dazu ist zu der jeweiligen Engstelle eine Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung vorgesehen, deren Oberflächenwellenausbreitungsrichtung entlang der Engstelle ist. Auf diese Weise kann durch Impulsübertrag mindestens ein Teil einer kleinen Flüssigkeitsmenge von einem Teil des bevorzugten Aufenthaltsbereiches über die Engstelle in einen zweiten Teil des bevorzugten Aufenthaltsbereiches mit einer definierten Fläche getrieben werden. Diese Fläche definiert ein „Normvolumen“ einer kleinen Flüssigkeitsmenge, das gezielt befüllt oder entleert werden kann. Dies geschieht zu einem definierten Zeitpunkt, zu dem die Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung tätig wird.

Mit Hilfe einer einzelnen solchen Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung läßt sich in dieser Anordnung weiterhin ein Flüssigkeitstropfen definiert durch eine Folge von Engstellen treiben und so das Netzwerk gezielt mit kleinen Flüssigkeitsmengen belegen. Dabei kann man sich zu Nutze machen, dass ein Flüssigkeitstropfen, der erfindungsgemäß mit einer Oberflächenwelle beschallt wird, diese dämpft. Ein

weiter entfernt liegender Flüssigkeitstropfen, der von der so gedämpften Oberflächenwelle getroffen wird, spürt also deren Wirkung weniger oder gar nicht.

Mit derselben oder einer zweiten Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung, deren Ausbreitungsrichtung z. B. parallel zu der Ausbreitungsrichtung der ersten Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung ist, kann eine zweite Oberflächenwelle, gegebenenfalls mit schwächerer Intensität, in Richtung eines Flüssigkeitsvolumens in einem Teil des bevorzugten Aufenthaltsbereichs geschickt werden. Durch Messung der Dämpfung dieser zweiten Oberflächenwelle können Menge und Volumen der Flüssigkeit bestimmt werden.

Besonders einfach und sicher zu betreiben ist eine Anordnung des Netzwerks, bei dem die Engstellen zueinander senkrecht stehen und die Abstrahlrichtungen von mindestens zwei Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung zur Befüllung bzw. zur Entleerung der Aufenthaltsbereiche definierter Fläche parallel zu den Engstellen sind. Diese Anordnung ist besonders sicher, da im wesentlichen keine Impulskomponenten vorhanden sind, die den von der ersten bzw. zweiten Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung erzeugten Oberflächenwellen gemeinsam sind.

Es kann auch nur eine Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung zur Beschallung der Engstellen, die parallel angeordnet sind, vorgesehen sein. Dazu ist die Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung als sogenannter „getaperter“ Interdigitaltransducer ausgebildet. Bei einem solchen getaperten Interdigitaltransducer ist der Fingerabstand entlang der Achse des Transducers nicht konstant. Der Fingerabstand bestimmt die Wellenlänge der Oberflächenwelle. Bei konstanter Oberflächenwellenschallgeschwindigkeit ist bei einer bestimmten angelegten Frequenz also nur für einen bestimmten Fingerabstand die Resonanzbedingung erfüllt, dass sich die Frequenz der Oberflächenwelle als Quotient aus der Oberflächenwellenschallgeschwindigkeit und der Wellenlänge ergibt. Auf diese Weise läßt sich eine Oberflächenwelle erzeugen, die nur eine sehr geringe seitliche Ausdehnung senkrecht zur Ausbreitungsrichtung hat. So lassen sich einzelne Engstellen aus einer Anzahl von parallel angeordneten Engstellen auswählen.

Darüberhinaus kann mit der Vorrichtung und dem Verfahren auch ein definiertes Flüssigkeitsvolumen erzeugt werden. Das erfindungsgemäße Verfahren kann ferner eingesetzt werden, um die zu manipulierenden Flüssigkeitsmengen z. B. einem Bereich auf dem Festkörpersubstrat zuzuführen, an dem eine Analyse oder Synthese stattfindet. Eine solche Analyse oder Synthese kann z. B. chemischer, physikalischer und/oder biologischer Natur sein. Ebenso kann eine Flüssigkeitsmenge in einen Bereich gebracht werden, wo sie mit einer anderen Flüssigkeitsmenge reagiert. Insofern eignen sich die erfindungsgemäße Vorrichtung und das erfindungsgemäße Verfahren sowohl zur Analyse als auch zur Synthese der Flüssigkeitsmenge bzw. der Flüssigkeitsmengen.

Die Einrichtungen zur Erzeugung einer äußeren Kraft können mit durch entsprechende Software programmierbaren elektronischen Steuerungen verbunden sein.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden anhand der anliegenden Figuren erläutert. Als Vorrichtungen zur Erzeugung einer äußeren Kraft werden im folgenden beispielhaft immer Oberflächenwellenerzeugungseinrichtungen dargestellt. Dabei zeigt

Fig. 1a in schematischer Draufsicht eine erfindungsgemäße Ausführungsform zur Definition kleinster Flüssigkeitsmengen,

Fig. 1b eine schematische Seitenschnittansicht der Ausführungsform der Fig. 1a, und

Fig. 2 eine schematische Draufsicht auf eine zweite Ausführungsform.

In Fig. 1 sind Teilbereiche 1 und 3 eines bevorzugten Aufenthaltsbereiches mit einer Breite, die mit 2 bezeichnet ist, für die zu manipulierende Flüssigkeit vorgesehen. Die genaue Form der Bereiche 1 und 3 und ihre Breite kann verschieden sein. An die Bereiche 1 und 3 schließen sich Engstellen 7 und 9 an, die auf die gleiche

Art und Weise erzeugt werden wie die Bereiche 1 und 3, wie es weiter unten beschrieben ist. Die Engstellen schließen an einen runden Bereich 5 an. Die Breite 8 der Engstellen 7 und 9 ist kleiner als die Hälfte der Breite 2 der Bereiche 1 und 3 und muss für verschiedene Engstellen nicht notwendigerweise gleich sein. Die gesamte Anordnung befindet sich auf der Oberfläche eines Festkörpers, z. B. eines Chips. Dieser kann z.B. aus piezoelektrischem Material, z. B. Quarz oder  $\text{LiNbO}_3$ , bestehen oder eine zumindest teilweise piezoelektrische Oberfläche, z. B. aus  $\text{ZnO}$ , haben.

Die bevorzugten Aufenthaltsbereiche 1, 3, 5, 7 und 9 haben andere Benetzungseigenschaften als die umgebende Oberfläche des Festkörpers, die so gewählt sind, dass sich die zu manipulierende Flüssigkeit bevorzugt in den Bereichen 1, 3, 5, 7 und 9 aufhält. Bei einer wässrigen Lösung ist die Oberfläche in den bevorzugten Aufenthaltsbereichen z. B. hydrophil im Vergleich zu der hydrophoberen Oberfläche des restlichen Festkörpers gewählt. Dies kann z. B. dadurch erreicht werden, dass die Festkörperoberfläche in den umgebenden Bereichen silanisiert oder mikrostrukturiert und dadurch hydrophob wird.

Die Breite 2 beträgt z. B. einige Mikrometer und ist damit zur Manipulation von Flüssigkeitsmengen im Pikoliter- bzw. Nanoliterbereich geeignet. 11 bzw. 17 bezeichnen Oberflächenwellenerzeugungseinrichtungen mit einer Abstrahlrichtung 23 bzw. 25. Bei der gezeigten Ausführungsform handelt es sich um Interdigitaltransducer mit Elektroden 13 bzw. 19, die fingerartige ineinander greifende Fortsätze 15 bzw. 21 haben. Bei Anlegen eines Wechselfeldes an die Elektroden des einzelnen Transducers wird eine Oberflächenwelle mit einer Wellenlänge erzeugt, die dem Fingerabstand der Elektroden entspricht. Die Ausbreitungsrichtung ist senkrecht zu den ineinander greifenden Fingern. Die Transducer umfassen eine große Anzahl von Fingern, von denen nur einige schematisch und nicht maßstabsgerecht dargestellt sind.

Durch Wahl der Kristallorientierung können verschiedene Wellentypen, wie z.B. Rayleigh-Wellen oder Scherwellen, erzeugt werden.

Die Interdigitaltransducer sind z. B. mit Hilfe lithographischer Verfahren und Beschichtungsverfahren auf der Chipoberfläche erzeugt worden und werden über die Elektroden 13 bzw. 19 kontaktiert.

26 bezeichnet die Richtung, in die die Flüssigkeitsmenge mit Hilfe des Interdigitaltransducers 17 getrieben werden kann. Die Fläche des Bereiches 5 ist rund und hat eine definierte Größe.

Figur 1b zeigt eine schematische Schnittansicht durch den Bereich der Festkörperoberfläche, in dem sich der bevorzugte Aufenthaltsbereich 5 befindet. Angedeutet ist ein Flüssigkeitstropfen 27 auf der Festkörperoberfläche 29.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung der Figur 1 wird wie folgt eingesetzt. Die „Leiterbahn“ 1 wird extern mit der zu manipulierenden Flüssigkeit befüllt; die eine „Flüssigkeitssäule“ bildet. Diese benetzt die Leiterbahn 1 bis kurz vor der Verengung 7. Die Krümmung der Flüssigkeitsoberfläche wird durch die Breite der „Leiterbahn“ 1 und das Volumen der Flüssigkeitsmenge bestimmt. Durch die Änderung der Breite beim Übergang von der „Leiterbahn“ 1 zu der Breite 8 der Engstelle 7 kann die Förderung nach einer konstanten Krümmung über den Übergang zwischen den beiden Breiten hinweg nicht erfüllt werden, da sich auch die Höhe des Flüssigkeitströpfchens stark ändern würde. Die schmale Engstelle 7 lässt sich also nicht ohne weiteres ohne zusätzliche Einwirkung von der breiten Leiterbahn 1 aus befüllen. Mit Hilfe einer Oberflächenwelle, die in Richtung 23 von dem Transducer 11 abgestrahlt wird, kann jedoch die Flüssigkeitsmenge durch die Engstelle 7 „gepumpt“ werden. Die notwendige Stärke der Oberflächenwelle kann durch vorherige Kalibrierung bestimmt oder während des Experiments so eingestellt werden, bis sich die Flüssigkeitsmenge über die Engstelle 7 hinweg auf die Fläche 5 bewegt. Auf diese Weise gelangt eine definierte Flüssigkeitsmenge von der Leiterbahn 1 auf die definierte Fläche 5.

Ist die notwendige Flüssigkeitsmenge auf der Fläche 5 vorhanden, so kann sie analysiert werden, z. B. durch physikalische oder chemische Prozesse, oder steht zur Reaktion mit einer anderen Substanz zur Verfügung.

Welche Menge sich jeweils in dem Aufenthaltsbereich 5 befindet, kann z. B. durch die Messung der Dämpfung einer Oberflächenwelle gemessen werden, die über den Bereich der Festkörperoberfläche geschickt wird, in dem sich die Fläche 5 befindet. Dazu können (in der Figur nicht gezeigte) interdigitale Transducer vorgesehen sein, die sich gegenüber stehen und die Fläche 5 zwischen sich haben. Wird eine Oberflächenwelle gegebenenfalls geringerer Intensität von einem dieser Interdigitaltransducer in Richtung der Fläche 5 geschickt, so wird die Oberflächenwelle durch das Vorhandensein der Flüssigkeit gedämpft. Je mehr Flüssigkeit vorhanden ist, desto größer ist in der Regel die Dämpfung. Der zweite gegenüberliegende (ebenfalls nicht gezeigte) Interdigitaltransducer dient der Detektion der Oberflächenwelle, so dass die Dämpfung bestimmt werden kann.

Andererseits kann nach Erreichen der gewünschten Flüssigkeitsmenge mit Hilfe des zweiten gezeigten Interdigitaltransducers 17 eine Oberflächenwelle in Richtung 25 auf die Flüssigkeitsmenge zu der definierten Fläche 5 geschickt werden. Durch Impulsübertrag dieser Oberflächenwelle wird in analoger Weise wie oben für die Engstelle 7 beschrieben die Flüssigkeitsmenge über die Engstelle 9 hinweg getrieben. Sie erreicht die Leiterbahn 3 durch ihre Bewegung in Richtung 26. Auf diese Weise lässt sich ein definiertes Flüssigkeitsvolumen erzeugen. Gerade wenn die gewünschte Flüssigkeitsmenge sich auf dem Bereich 5 befindet, wird mit Hilfe der zweiten Oberflächenwelle, die mit dem Interdigitaltransducer 17 erzeugt wird, genau diese Flüssigkeitsmenge aus dem Bereich 5 getrieben.

Die Ausführungsform der Figur 1 lässt also die genaue Definition kleinster Flüssigkeitsmengen bei gleichzeitig planarer Oberfläche des Festkörpers zu. Durch lokales Beheizen, z. B. mit einer Widerstandsheizung, die in den Figuren nicht gezeigt ist, oder mit Hilfe einer Infrarotheizung, kann die Oberflächenspannung der Flüssigkeit abgesenkt werden, so dass eine geringere Stärke der Oberflächenwelle notwendig

ist, um die Engstelle zu überwinden. Auf diese Weise kann auch das „Normvolumen“ der definierten Fläche 5 in gewissen Grenzen eingestellt werden.

Nicht gezeigt ist jeweils eine mögliche Ankopplung der bevorzugten Aufenthaltsbereiche z.B. mittels einer Engstelle einer „Leiterbahn“ an ein mikrofluidisches System, in dem verschiedene Funktionen eines „Lab-on-a-chip“ realisiert sein oder verschiedene Reaktionen stattfinden können. Über diese Engstelle lassen sich die gezeigten Teile des bevorzugten Aufenthaltsbereiches befüllen. Die Engstelle muß ebenfalls eng genug sein, so daß sie aufgrund ihrer Oberflächenspannung von der Flüssigkeit ohne Einwirkung einer äußeren Kraft nicht überwunden wird. Durch äußere Impulseinwirkung, z.B. auch durch eine Oberflächenwelle, kann der Flüssigkeitstropfen diese Engstelle überwinden und auf die gezeigten Teile des bevorzugten Aufenthaltsbereiches gelangen.

Jenseits einer solchen Engstelle kann sich ein Reservoir befinden, das durch eine größere Fläche mit den gleichen Benetzungseigenschaften wie die gezeigten Aufenthaltsbereiche gebildet wird. Darauf kann eine größere Menge der Flüssigkeit gelagert werden. Durch äußere Impulseinwirkung z.B. einer Oberflächenwelle kann aus diesem Reservoir eine Flüssigkeitsmenge über die beschriebene Engstelle in die gezeigten Teile des Aufenthaltsbereiches getrieben werden. Alternativ können die gezeigten Aufenthaltsbereiche auch z.B. mit einer Pipette befüllt werden.

Mit einer Ausführungsform gemäß der Figur 2 können Flüssigkeitstropfen gezielt an bestimmte Stellen auf der Oberfläche transportiert und dort abgelegt werden. Gezeigt ist als besondere Ausführungsform eine schachbrettartige Anordnung. Vorgeesehen ist eine Anzahl von definierten Teilbereichen entsprechend dem Bereich 5 der Fig. 1a, von denen einige exemplarisch mit 105 gekennzeichnet sind. Diese sind über Engstellen 107 bzw. 109 miteinander verbunden. Zur Zuführung dient eine „Leiterbahn“ 100 mit größerer Breite als die Breite der Engstellen. Die Bereiche 100, 105, 107, 109 haben wiederum andere Benetzungseigenschaften als die umgebende Festkörperoberfläche, analog der Ausführungsform der Figur 1.



Bei der gezeigten Ausführungsform sind Gruppen 115, 117 und 119 von Interdigitaltransducern vorgesehen, die einzeln angesteuert werden können. Die einzelnen Transducer sind dabei derart ausgerichtet, dass sich die Ausbreitungsrichtung jeweils entlang einer Reihe von Engstellen 107 bzw. 109 befindet. Exemplarisch ist dies an dem interdigitalen Transducer 120 mit der Ausbreitungsrichtung 118 gezeigt. Bei der gezeigten Ausführungsform der Figur 2 stehen sich die Gruppen von interdigitalen Transducern 119 und 117 gegenüber. Selbstverständlich kann auch auf der anderen Seite des schachbrettartigen Musters gegenüber der Gruppe von Interdigitaltransducern 115 eine weitere Gruppe von Interdigitaltransducern vorgesehen sein.

Eine bestimmte Flüssigkeitsmenge wird über die „Leiterbahn“ 100 auf den definierten Aufenthaltsbereich in der Figur 2 links oben eingebracht. Selbstverständlich können auch entsprechende Leiterbahnen zu anderen definierten Bereichen 105 führen. Durch den beschriebenen Effekt der Oberflächenspannung wird die Flüssigkeitsmenge daran gehindert, durch die angrenzenden Engstellen in weitere Oberflächenbereiche 105 einzutreten. Erst durch Erzeugen einer Oberflächenwelle durch Anlegen eines Wechselfeldes z. B. an den interdigitalen Transducer 120 wird die Flüssigkeitsmenge in beschriebener Weise über die benachbarte Engstelle hinweg in den nächsten Oberflächenbereich 105 „gepumpt“. Dabei gibt die Richtung 118 der Oberflächenwelle die Richtung vor. Auf diese Weise kann durch entsprechendes Schalten der Interdigitaltransducer der Flüssigkeitstropfen von einem Bereich 105 zum nächsten transportiert werden, bis er an der gewünschten Stelle angekommen ist. Die einzelnen Engstellen werden dabei jeweils aufgrund des dort herrschenden höheren Innendrucks auf Kosten der Flächen 105 entleert.

Die Flüssigkeit kommt dabei z. B. aus einem Reservoir, das aus einer Fläche besteht, die Benetzungseigenschaften hat, wie die „Leiterbahnen“, so dass sich die Flüssigkeit bevorzugt dort aufhält. Dieser Bereich kann eine größere Fläche haben, um eine entsprechende Menge an Flüssigkeit darauf zu speichern. Sie ist z. B. über die Leiterbahn 100 und/oder eine entsprechende Engstelle an das System ange-

schlossen, die wiederum nur durch Beschallung mit einer Oberflächenwelle von der Flüssigkeit überwunden werden kann.

Auf diese Weise kann ein Teilbereich mit definierter Fläche 105 nach der dem anderen in Richtung der Oberflächenwelle 118 befüllt werden. Ist z. B. der letzte Aufenthaltbereich definierter Fläche einer Reihe gefüllt, wird wieder von vorne angefangen. Die Dämpfung der Oberflächenwelle durch davor liegende Flüssigkeitstropfen verhindert, dass weiter von der Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung entfernt liegende Tropfen zu stark beeinflusst werden. Mit Hilfe der Interdigitaltransducer der Gruppe 115 können in analoger Weise die Flüssigkeitstropfen in der Figur 2 vertikaler Richtung bewegt werden.

Mit Hilfe gegenüberliegender Transducer, beispielhaft durch den Transducer 116 bezüglich des Transducers 120 gezeigt, können die Flüssigkeitstropfen wieder zurück bewegt werden.

Zusätzlich kann durch Transmissionsmessungen der Oberflächenwelle von einem Interdigitaltransducer zu einem gegenüberliegenden Interdigitaltransducer, beispielhaft der Transducer 120 und 116, bei kleinerer Amplitude auch noch gemessen werden, ob die einzelnen Flächen 105 mit Flüssigkeit befüllt sind oder nicht, da die Oberflächenwelle durch das Vorhandensein der Flüssigkeit gedämpft wird. Die kleinere Amplitude wird gewählt, damit die Tröpfchen ihren jeweiligen Aufenthaltsbereich 105 nicht durch die benachbarte Engstelle verlassen.

Selbstverständlich können sich z. B. in der Figur 2 an die untere Reihe der Flächen 105 wiederum Engstellen anschließen, die z. B. zu einer großen Fläche führen, die ähnlich funktionalisiert ist, wie die Bereiche 105, 107, 109. Durch Einstrahlen einer starken Oberflächenwelle mit Hilfe der Transducer der Gruppe 115 kann dann das Netzwerk vollständig in diese große Fläche hinein entleert werden.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Ausführungsform der Figur 2 ist z. B. eine „Microtiter Plate“ für nachfolgende Fluoreszenzanalysen realisierbar. Dabei werden Flüssig-

sigkeitstropfen auf verschiedenen Flächen 105 z.B. einer Fluoreszenzanalyse unterzogen. Ebenso kann vorgesehen sein, dass einzelne Flächen 105 mit einer Oberflächenbeschichtung funktionalisiert sind, die zu einer Reaktion führen. Diese Reaktion findet dann lokal nur auf diesem einzelnen Bereich statt und kann präzise untersucht werden.

Bei einer nicht gezeigten Ausführungsform ist anstelle der Gruppen von Interdigitaltransducern 115, 117, 119, jeweils ein getaperter Interdigitaltransducer vorgesehen, dessen Fingerabstand entlang seiner Achse nicht konstant ist. Bei derartigen getapertern Interdigitaltransducern lässt sich der Ort der Abstrahlung mit der Frequenz einstellen, da die Frequenz sich als Quotient aus der konstanten Oberflächenwellengeschwindigkeit und der Wellenlänge ergibt, die dem Fingerabstand entspricht. Durch Einstellen einer entsprechenden Frequenz kann also ausgewählt werden, welche Gruppe von Engstellen, die sich in einer Linie befinden, angesprochen werden soll.

Die einzelnen Ausführungsformen der Erfindung lassen sich selbstverständlich auch kombinieren, um ein Gesamtsystem zu bilden. Ebenso können die einzelnen Elemente Teil eines größeren Gesamtsystems ggf. auf einem einzigen Chip sein, das neben den erfindungsgemäßen Ausführungsformen noch andere Mess- und Analyse- oder Synthesestationen im Sinne eines „Lab-on-the-chip“ aufweist. Gerade zur Bewegung und Positionierung von kleinen Flüssigkeitsmengen auf derartigen integrierten Systemen sind die erfindungsgemäßen Vorrichtungen und Verfahren besonders vorteilhaft einsetzbar. Die gesamte Struktur lässt sich mit bekannten lithographischen Verfahren sehr einfach herstellen und mit anderen Elementen auf einen Chip integrieren, die z. B. zum Transport oder zur Analyse von kleinen Materialmengen vorgesehen sind.

### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen auf einer Festkörperoberfläche mit
  - einem Festkörpersubstrat mit einer Oberfläche (29)
  - mindestens einem Aufenthaltsbereich (1, 3, 5, 7, 9, 100, 105, 107, 109) auf der Festkörperoberfläche (29), der andere Benetzungseigenschaften aufweist als die umgebende Festkörperoberfläche und dessen Material derart ausgewählt ist, daß sich die zu manipulierende Flüssigkeit (27) bevorzugt auf dem Aufenthaltsbereich aufhält, wobei wenigstens einer der Aufenthaltsbereiche zumindest eine Engstelle (7, 9, 107, 109) umfaßt, die eine minimale Breite (8) aufweist, die kleiner ist als die Breite (2) der benachbarten Teile des Aufenthaltsbereiches, und die von der Flüssigkeit (27)

aufgrund ihrer Oberflächenspannung ohne zusätzliche äußere Krafteinwirkung nicht überwunden werden kann ohne den Aufenthaltsbereich (1, 3, 5, 7, 9, 100, 105, 107, 109) zumindest teilweise zu verlassen, und

- mindestens einer Einrichtung (11, 17, 116, 120) zur Erzeugung einer äußeren Kraft mit einer Komponente in Richtung der mindestens einen Engstelle.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, mit einer Einrichtung zur Ansteuerung der Einrichtung (11, 17, 116, 120) zur Erzeugung einer äußeren Kraft, die durch Software programmiert werden kann.
  3. Vorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Modulation der Benetzungseigenschaften durch mindestens einen hydrophoben und mindestens einen im Vergleich dazu hydrophilen bzw. mindestens einen lipophoben und mindestens einen im Vergleich dazu lipophilen Bereich realisiert ist.
  4. Vorrichtung nach Anspruch 3, bei der der mindestens eine hydrophile und der mindestens eine hydrophobe bzw. der mindestens eine lipophile und der mindestens eine lipophobe Bereich lithographisch definiert sind.
  5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Bereiche unterschiedlicher Benetzungseigenschaften durch lateral mikro- oder nanostrukturierte Bereiche definiert sind.
  6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der die Bereiche unterschiedlicher Benetzungseigenschaften durch entsprechende Funktionalisierung und/oder Beschichtung definiert sind.
  7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der die Breite (2) in einer Raumrichtung des mindestens einen Aufenthaltsbereiches (1, 3, 5, 100, 105) außerhalb einer Engstelle (7, 9, 107, 109) maximal einige Millimeter beträgt

und die Breite (8) einer Engstelle (7, 9, 107, 109) kleiner ist als die Hälfte der Breite (2) des mindestens einen Aufenthaltsbereiches außerhalb der Engstelle.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der die Breite (2) in einer Raumrichtung des mindestens einen Aufenthaltsbereiches (1, 3, 5, 100, 105) außerhalb einer Engstelle (7, 9, 107, 109) minimal einige Nanometer beträgt und die Breite (8) einer Engstelle (7, 9, 107, 109) kleiner ist als die Hälfte der Breite (2) des mindestens einen Aufenthaltsbereiches außerhalb der Engstelle.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der zumindest eine Teilfläche (5, 105) des mindestens einen Aufenthaltsbereiches nur über mindestens eine Engstelle (7, 9, 107, 109) mit anderen Teilen (1, 3) des Aufenthaltsbereiches (1, 3) verbunden ist und eine definierte Fläche aufweist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 9, mit zumindest zwei Engstellen (7, 9, 107, 109), die mit der definierten Teilfläche (5, 105) des Aufenthaltsbereiches verbunden sind, deren Ausrichtung nicht parallel ist.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, bei der mindestens zweien der Engstellen (7, 9, 107, 109) zumindest jeweils eine Einrichtung (11, 17, 116, 120) zur Erzeugung einer äußeren Kraft im wesentlichen in Richtung der jeweils zugeordneten Engstelle (7, 9) zugeordnet ist.
12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 oder 11, bei der die Ausrichtung der nicht-parallelen Engstellen (7, 9, 107, 109) senkrecht zueinander ist.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, bei der die Teilfläche (5, 105) definierter Fläche des Aufenthaltsbereiches im wesentlichen rund ist.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 mit mindestens einem Aufenthaltsbereich mit einer Vielzahl von Teilflächen (105), die über eine Vielzahl von Engstellen (107, 109) in Art eines Netzwerkes miteinander verbunden sind.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14 mit zumindest einer ersten Einrichtung (120) zur Erzeugung einer äußeren Kraft entlang derjenigen Engstellen, die sich entlang einer Geraden befinden.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15 mit zumindest einer zweiten Einrichtung (116) zur Erzeugung einer äußeren Kraft entgegen der Richtung der äußeren Kraft, die mit der ersten Einrichtung (120) zur Erzeugung einer äußeren Kraft erzeugt werden kann.
17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, bei der die mindestens eine Einrichtung (11, 17, 116, 120) zur Erzeugung einer äußeren Kraft eine Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung umfaßt.
18. Vorrichtung nach Anspruch 17, die mindestens einen Interdigitaltransducer (11, 17, 116, 120) als Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung umfaßt.
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, bei der zur Oberflächenwellenerzeugung mindestens ein Interdigitaltransducer mit nicht-konstantem Fingerabstand vorgesehen ist.
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, die zur Oberflächenwellenerzeugung ein piezoelektrisches Festkörpersubstrat bzw. ein Substrat mit mindestens einem piezoelektrischen Bereich umfaßt.
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, bei der die mindestens eine Einrichtung zur Erzeugung einer äußeren Kraft eine Heizeinrichtung, vorzugsweise eine Widerstandsheizung, umfaßt.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, bei der die mindestens eine Einrichtung zur Erzeugung einer äußeren Kraft mindestens eine mikromechanische Pumpe umfaßt.
23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, bei der die mindestens eine Einrichtung zur Erzeugung einer äußeren Kraft mindestens eine piezoelektrische Pumpe umfaßt.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, bei der die mindestens eine Einrichtung zur Erzeugung einer äußeren Kraft mindestens eine Elektrode umfaßt.
25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, mit mindestens einer Einrichtung zur Änderung der Temperatur.
26. Verfahren zur Manipulation kleiner Flüssigkeitsmengen auf einer Festkörperoberfläche, bei dem eine Flüssigkeitsmenge (27), die sich auf einer Teilfläche (1, 3, 5, 105) eines durch Modulation der Benetzungseigenschaften erzeugten Aufenthaltsbereiches der Festkörperoberfläche befindet, durch Impulsübertrag einer äußeren Kraft entlang einer Engstelle (7, 9, 107, 109) des Aufenthaltsbereiches bewegt wird, die sich in Verbindung mit der Teilfläche befindet und ohne Impulseinwirkung einer äußeren Kraft aufgrund der Oberflächenspannung der Flüssigkeit (27) nicht von dieser passiert werden würde.
27. Verfahren zur Erzeugung einer definierten Flüssigkeitsmenge, bei dem unter Einsatz eines Verfahrens nach Anspruch 26 eine Flüssigkeitsmenge in eine Teilfläche (5) eines durch Modulation der Benetzungseigenschaften erzeugten Aufenthaltsbereiches (1, 3, 5, 7, 9) bewegt wird, die eine definierte Fläche aufweist und nur über Engstellen (7, 9) mit dem restlichen Aufenthaltsbereich (1, 3) auf der Festkörperoberfläche verbunden ist.



28. Verfahren nach Anspruch 27, bei dem die Menge der Flüssigkeit in der Teilfläche (5) des Aufenthaltsbereiches mit definierter Fläche durch die Dämpfung einer Oberflächenwelle detektiert wird, die die Festkörperoberfläche im Bereich der Teilfläche (5) definierter Fläche durchläuft.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 oder 28, bei dem die Teilfläche (5) definierter Fläche durch Impulsübertrag einer äußeren Kraft entleert wird.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 bis 29, bei dem durch Einstellung der äußeren thermodynamischen Parameter, vorzugsweise Druck und/oder Temperatur, das durch die Oberflächenspannung und den Innendruck der Flüssigkeitsmenge (27) bestimmte Volumen der Flüssigkeitsmenge auf der Teilfläche (5) des Aufenthaltsbereiches mit definierter Fläche variiert werden kann.
31. Verfahren nach Anspruch 30, bei dem die Temperatur über eine Heizeinrichtung auf der Festkörperoberfläche verändert wird.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 26 bis 31, bei dem zur Erzeugung der äußeren Kraft Oberflächenwellen eingesetzt werden.

1/2

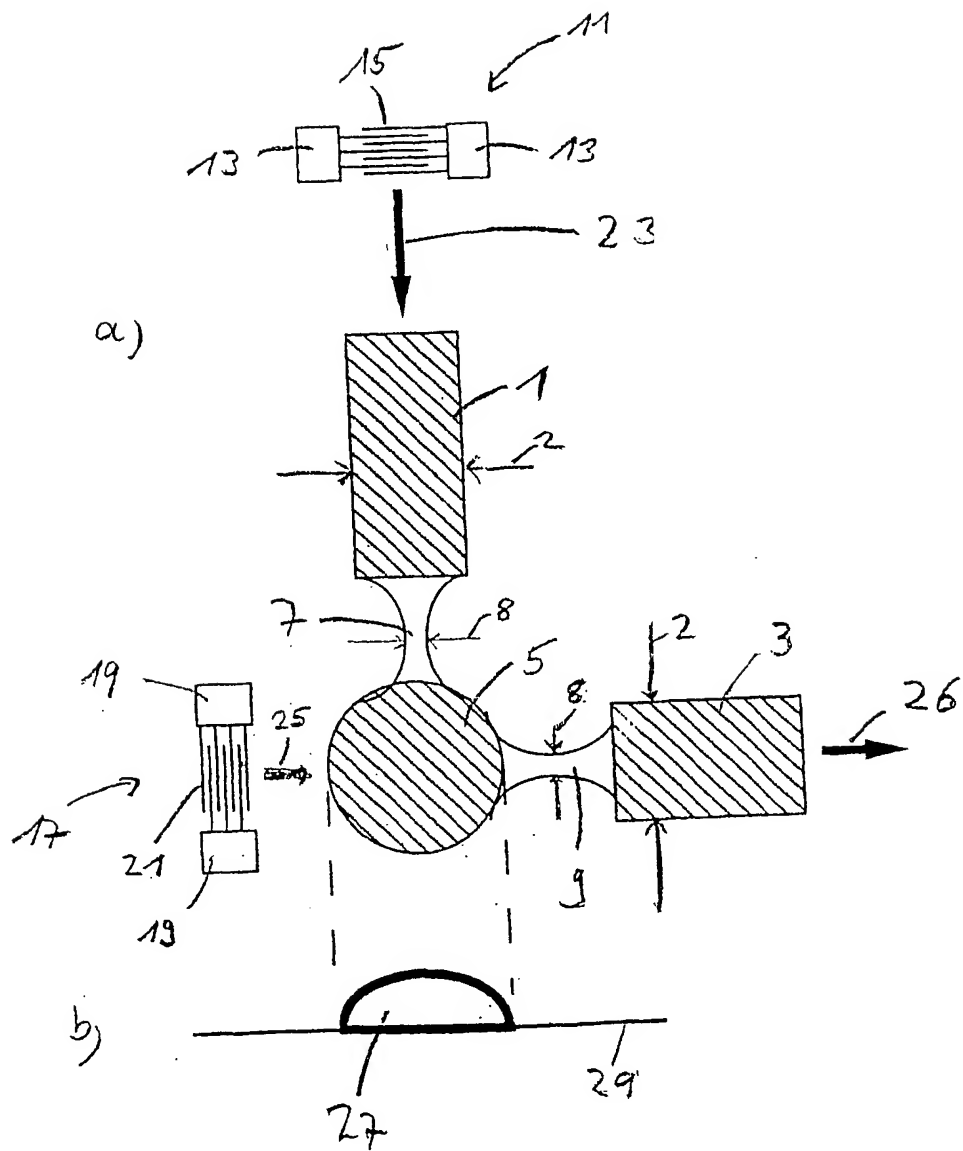
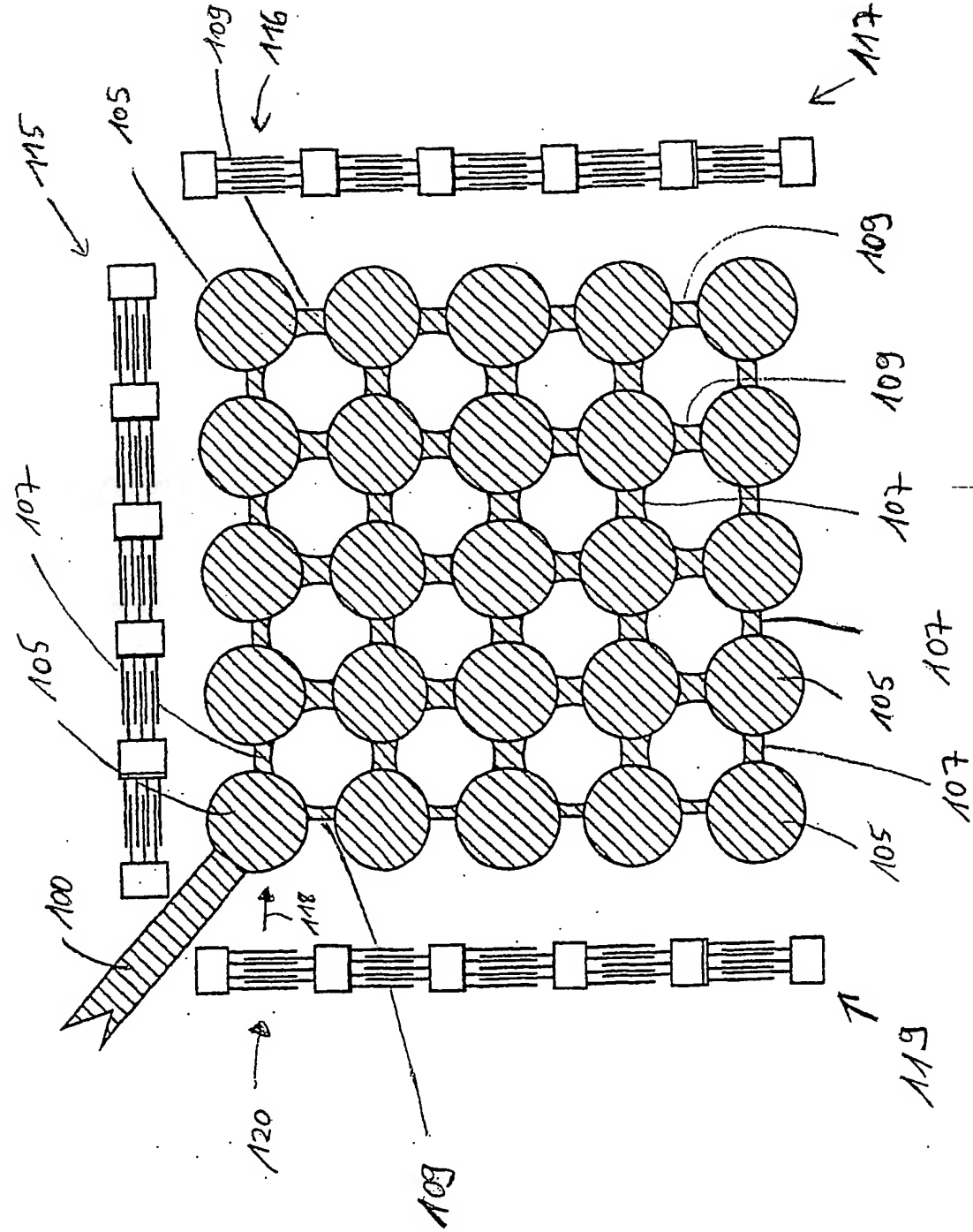


Fig. 1

Fig. 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No

PCT/EP 01/14598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 22436 A (MYRIAD GENETICS INC ;BIOMICRO SYSTEMS INC (US)) 20 April 2000 (2000-04-20) page 7, line 11 -page 8, line 11; figure 1D ---	1,3-6, 21,26
Y	BURNS M A ET AL: "MICROFABRICATED STRUCTURES FOR INTEGRATED DNA ANALYSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 93, May 1996 (1996-05), pages 5556-5561, XP000953502 ISSN: 0027-8424 page 5558, left-hand column, line 23 -page 5558, right-hand column, line 60 --- -/--	1,3-6, 21,26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2002

Date of mailing of the international search report

28/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tragoustis, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No  
PCT/EP 01/14598

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>US 6 130 098 A (BURNS MARK A ET AL)  10 October 2000 (2000-10-10)  column 13, line 60 -column 16, line 40  -----</p>	<p>1,3-6,  21,26</p>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern; if Application No

PCT/EP 01/14598

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0022436	A	20-04-2000	AU 6426899 A	01-05-2000
			BR 9914554 A	26-06-2001
			CN 1326549 T	12-12-2001
			EP 1125129 A1	22-08-2001
			WO 0022436 A1	20-04-2000
			US 6296020 B1	02-10-2001
			US 2002036018 A1	28-03-2002
US 6130098	A	10-10-2000	US 6048734 A	11-04-2000
			US 6057149 A	02-05-2000
			AU 9577598 A	23-04-1999
			CA 2304641 A1	08-04-1999
			EP 1017984 A1	12-07-2000
			JP 2001518614 T	16-10-2001
			WO 9917093 A1	08-04-1999
			AU 8284798 A	25-01-1999
			EP 1007873 A1	14-06-2000
			JP 2001509437 T	24-07-2001
			WO 9901688 A1	14-01-1999
			US 6271021 B1	07-08-2001
			US 2001046703 A1	29-11-2001

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/14598

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 22436 A (MYRIAD GENETICS INC ;BIOMICRO SYSTEMS INC (US)) 20. April 2000 (2000-04-20) Seite 7, Zeile 11 -Seite 8, Zeile 11; Abbildung 1D ---	1,3-6, 21,26
Y	BURNS M A ET AL: "MICROFABRICATED STRUCTURES FOR INTEGRATED DNA ANALYSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 93, Mai 1996 (1996-05), Seiten 5556-5561, XP000953502 ISSN: 0027-8424 Seite 5558, linke Spalte, Zeile 23 -Seite 5558, rechte Spalte, Zeile 60 --- -/--	1,3-6, 21,26



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tragoustis, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 130 098 A (BURNS MARK A ET AL) 10. Oktober 2000 (2000-10-10) Spalte 13, Zeile 60 -Spalte 16, Zeile 40 -----	1,3-6, 21,26



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: Les Aktenzeichen

PCT/EP 01/14598

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0022436	A	20-04-2000	AU 6426899 A	01-05-2000
			BR 9914554 A	26-06-2001
			CN 1326549 T	12-12-2001
			EP 1125129 A1	22-08-2001
			WO 0022436 A1	20-04-2000
			US 6296020 B1	02-10-2001
			US 2002036018 A1	28-03-2002
US 6130098	A	10-10-2000	US 6048734 A	11-04-2000
			US 6057149 A	02-05-2000
			AU 9577598 A	23-04-1999
			CA 2304641 A1	08-04-1999
			EP 1017984 A1	12-07-2000
			JP 2001518614 T	16-10-2001
			WO 9917093 A1	08-04-1999
			AU 8284798 A	25-01-1999
			EP 1007873 A1	14-06-2000
			JP 2001509437 T	24-07-2001
			WO 9901688 A1	14-01-1999
			US 6271021 B1	07-08-2001
			US 2001046703 A1	29-11-2001

ORIGINAL  
MARGINALIA

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USP)**